
MITGETEILT AN DER GENERALVERSAMMLUNG DER SCHWEIZERISCHEN
ZOOLOGISCHEN GESELLSCHAFT IN NEUCHÂTEL DEN 13. UND 14. MÄRZ 1954

COMMUNICATIONS FAITES A L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DE LA
SOCIÉTÉ SUISSE DE ZOOLOGIE, TENUE A NEUCHÂTEL LES 13 ET 14 MARS 1954

N° 11. **L. Gallien**, Paris. — Hormones sexuelles et différenciation du sexe chez les Amphibiens. Conséquences génétiques. Avec 7 figures dans le texte.

Appréciée avec le recul du temps, la période qui chevauche l'année 1935, semble avoir marqué un tournant pour les recherches d'endocrinologie et d'embryologie sexuelle chez les Vertébrés.

A partir de 1935, en effet, trois groupes d'auteurs, V. DANTCHAKOFF, WILLIER et coll., WOLFF et GINGLINGER, montrèrent que l'expression phénotypique du sexe chez le poulet pouvait être profondément infléchie et presque inversée sous l'action d'une hormone sexuelle de l'adulte, l'œstrone. Dès lors une voie riche de promesses se trouvait ouverte et les biologistes déjà familiarisés avec telle ou telle classe de Vertébrés allaient s'engager dans l'étude du rôle et des modalités d'action des hormones sexuelles chez les Vertébrés. Ayant abordé dès cette époque le problème pour les Amphibiens, il me paraît possible après avoir exposé les principaux résultats acquis, de dégager des travaux de l'ensemble des auteurs quelques conclusions d'une portée générale.

Quels problèmes se posaient et comment se posaient-ils en 1935 ?

L'analyse du phénomène de *free-martin* des Bovidés par LILLIE à partir de 1916, la réalisation par BURNS en 1925 de ce *free-martin* expérimental que constitue la mise en parabiose de deux embryons d'Amphibiens avaient démontré l'existence d'hormones embryonnaires. Celles-ci actives à un stade précoce du développement foetal ou larvaire doivent être qualitativement différentes chez le germe mâle ou femelle, déterminé génétiquement lors de la fécondation de l'œuf, et modeler la différenciation embryonnaire de la sphère sexuelle potentiellement ambisexuelle, soit dans le sens mâle, soit dans le sens femelle. Ces substances

embryonnaires constituent donc l'un des chaînons qui lient les gènes de sexualité à la manifestation morphogénétique des caractères sexuels germinaux et somatiques. Or les travaux antérieurs avaient montré précisément que chez les Vertébrés, les caractères sexuels secondaires étaient contrôlés par les hormones sexuelles élaborées par les gonades. Entre 1930 et 1935 la constitution chimique et la synthèse de ces hormones étaient acquises: ce sont des stéroïds dérivant d'un noyau commun, le noyau phénanthrène.

Pouvait-on imaginer que ces hormones de l'organisme adulte étaient capables d'agir à un stade beaucoup plus précoce de l'ontogénèse et au total de mimer les actions des hormones embryonnaires, inconnues chimiquement, mais dont on était conduit à admettre l'existence et le rôle ? Tel fut le point de départ des recherches.

Ce premier problème devait théoriquement permettre d'en aborder un second, d'ordre essentiellement génétique.

Si on arrivait à infléchir et finalement à inverser le sexe génétique d'un Vertébré d'une manière totale, stable et physiologiquement fonctionnelle, on pouvait dès lors envisager un croisement entre deux mâles ou deux femelles génétiques, l'un des partenaires, tout en conservant son équipement chromosomique ayant préalablement « viré » son sexe physiologique. C'était reprendre la voie ouverte par les magistrales expériences de PONSE (1927) avec les crapauds, et du même coup apporter la preuve de ce concept de l'hétérogamétie d'un sexe, l'autre étant monogamétique, problème d'hérédité, découlant de ce qu'il est convenu d'appeler la théorie chromosomique de l'hérédité.

Les Amphibiens se sont révélés un matériel particulièrement favorable pour aborder ces problèmes. Cependant les résultats sont apparus plus complexes qu'on ne pouvait l'imaginer à priori.

I. ACTION DES HORMONES SEXUELLES SUR LA GONADE.

1) *Inversion des femelles génétiques en mâles par le propionate de testostérone chez les Ranidae (Anoures).*

Chez les *Ranidae*, il a été démontré que l'on pouvait inverser totalement les femelles génétiques en mâles et obtenir par conséquent 100% d'individus porteurs de testicules.

Je prendrai comme exemple le cas de *Rana temporaria*, notre grenouille rousse (GALLIEN 1937, 1938, 1944). Dans l'expérience initiale (GALLIEN 1937), il a été injecté à des têtards, la valeur de 20 γ de propionate de testostérone par animal, sous la peau de la cavité branchiale, le traitement appliqué en plusieurs injections, débute à l'âge de 10 jours, c'est-à-dire avant toute différenciation sexuelle, et est poursuivi pendant toute la vie larvaire. A la métamorphose, tous les animaux étudiés possédaient des testicules. Il

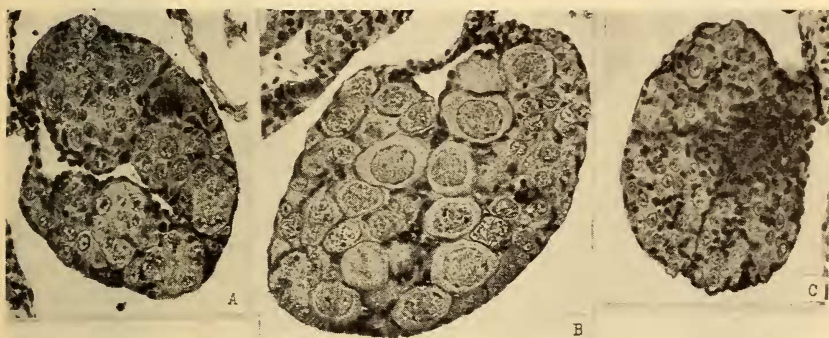


FIG. 1.

Gonades de *Rana temporaria* à la métamorphose. Race indifférenciée.

A. Témoin: ovaire — B. Animal traité par une solution huileuse de benzoate d'œstradiol (dose faible): ovaire — C. Animal traité par le propionate de testostérone: testicule.

s'agissait d'une race indifférenciée dans laquelle tous les animaux passent initialement par un stade femelle, observable à la métamorphose, avant que 50% des individus, les mâles génétiques, n'acquièrent après la métamorphose des testicules (fig. 1).

Cette expérience démontre que le propionate de testostérone provoque chez les têtards de *Rana temporaria*, la masculinisation de la gonade de tous les animaux traités, que ceux-ci soient génétiquement mâles ou femelles.

Le sexe induit est stable (GALLIEN 1944). Il n'y a jamais retour au sexe génétique primitif (fig. 4 D), et à l'âge de plus d'un an, la gonade continue à se développer dans le sens d'un testicule. Ce fut le premier cas connu d'une inversion totale et permanente du sexe chez les Vertébrés.

Ce résultat est obtenu quel que soit le mode de traitement: celui-ci peut être appliqué seulement avant, ou seulement après la métamorphose; dans ce cas, à ce stade, l'ovaire déjà différencié est rempli d'auxocytes en pleine croissance. On peut aussi traiter les animaux par l'hormone femelle (œstradiol), puis secondairement, après la métamorphose par l'hormone mâle. Enfin, la masculinisation de femelles génétiques n'est pas modifiée, même si après la métamorphose on traite les animaux par l'œstradiol. Il résulte de tous ces faits que l'action androgène est extrêmement puissante.

MINTZ et WITSCHI (1946) et MINTZ (1948) sur *Rana sylvatica* ont montré que les doses efficaces pour obtenir la masculinisation sont extraordinairement faibles. Une solution aqueuse d'hormone mâle (propionate de testostérone) est encore active à la concentration de

$\frac{1}{1.000.000.000}$, le seuil inférieur assurant une masculinisation complète est représenté par une concentration de $\frac{1}{500.000.000}$.

Les résultats relatifs à *Rana temporaria* ont été étendus et pleinement vérifiés chez *R. pipiens* (WITSCHI et CROWN 1937, FOOTE 1938), *R. catesbiana* (PUCKETT 1939-1940), *R. clamitans* (MINTZ, FOOTE et WITSCHI 1945), *R. sylvatica* (MINTZ 1948), *R. agilis* (VANNINI 1941, PADOA 1947).

2) *Inversion des mâles génétiques en femelles chez les Urodèles (Ambystoma-Hynobius-Pleurodeles) et les Anoures (Xenopus) par l'hormone femelle (œstrone, œstradiol).*

Le résultat inverse du précédent a pu être obtenu chez les Urodèles traités par l'hormone femelle (œstrone, œstradiol). BURNS (1938) chez *Ambystoma punctatum*, ACKART et LEAVY (1939) chez *Ambystoma tigrinum*, FOOTE (1941) dont le travail extensif chez *Ambystoma opacum*, mérite d'être particulièrement signalé; HANAOKA (1939-1941 a) chez *Hynobius retardatus*, ont observé la féminisation par l'œstrone et l'œstradiol.

Reprenant cette question chez un Triton, *Pleurodeles Waltlii*, mais en m'attachant à poursuivre l'élevage des animaux inversés jusqu'à la maturité sexuelle j'ai pu (1950 a, 1954), obtenir 100% de femelles en traitant pendant toute la vie larvaire des têtards de cette espèce par des solutions aqueuses de benzoate d'œstradiol.

La concentration parfaitement efficace est de 600 γ /1 litre d'eau. Ayant atteint l'état adulte, ces animaux ont pondu. Ceci établit que l'induction féminisante est définitive et peut, nous le verrons, être physiologiquement tout à fait fonctionnelle (fig. 2).

Le résultat est décisif et les observations sur les diverses espèces éprouvées concordent. Les Urodèles nous apportent par conséquent



FIG. 2.

Action du benzoate d'œstradiol sur la différenciation sexuelle de
Pleurodeles Wallii.

- A. Mâle adulte témoin — B. Femelle adulte témoin — C. Femelle obtenue après traitement gynogène (dans cette expérience les oviductes sont limités à la région ostiale) — D. Femelle jeune obtenue après traitement gynogène ménagé, les oviductes sont normaux, état qui sera pleinement fonctionnel — E. Femelle intersexuée obtenue après un traitement gynogène ménagé.

le second cas connu d'une inversion totale du sexe chez les Vertébrés. Il s'agit ici de l'inversion $\sigma \rightarrow \varphi$.

Plus récemment, WITSCHI et ALLISON (1950) ont mentionné, dans une brève publication, l'action féminisante de l'œstradiol sur un Anoure inférieur *Xenopus laevis* Daudin (famille des *Pipidae*) et sur *Alytes obstetricans* Laurenti. J'avais moi-même des expériences en cours sur le Xenope et j'ai réussi (1953) la féminisation totale chez cette espèce et dans 100% des cas par le benzoate d'œstradiol

administré en solution aqueuse. Les premières femelles inversées devenues adultes ont maintenant commencé à pondre (fig. 3 A).

Les deux résultats fondamentaux: masculinisation totale par l'hormone mâle chez les *Ranidae* et féminisation totale par l'hormone femelle des Urodèles et du *Xenope* (Anoures), représentent actuellement les exemples les plus remarquables de l'action des hormones sexuelles sur la gonade des Vertébrés: l'*inversion totale et permanente du sexe*, inversion qui dans les meilleurs cas donne des animaux pleinement fonctionnels.

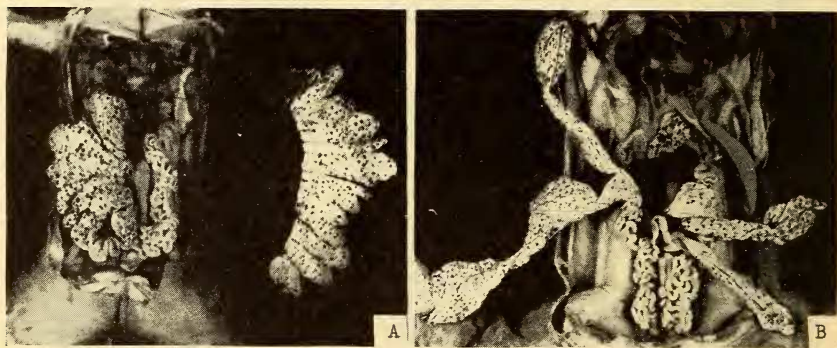


FIG. 3.

- A. *Xenope*, totalement féminisé après traitement par le benzoate d'œstradiol. L'ovaire gauche a été détaché et photographié isolément pour montrer son aspect parfaitement régulier et normal. Les oviductes sont typiques —
 B. *Xenope*, femelle adulte obtenue après traitement larvaire par le propionate de testostérone. Aspect atypique et lacinié des ovaires.

3) Actions partielles ou temporaires sur la gonade: *Intersexualité*.

En étendant les recherches à d'autres espèces d'Amphibiens et en faisant varier les modalités expérimentales des actions hormonales, on devait constater que les résultats n'étaient pas toujours aussi décisifs que ceux dont nous venons de parler. Deux facteurs importants à considérer sont apparus. La *Taxonomie* d'une part: toutes les espèces n'ont pas la même réactivité pour une hormone donnée. La *concentration* des substances actives d'autre part, a permis de démontrer l'existence de seuils d'activité et a abouti dans certains cas aux effets qualifiés de paradoxaux (PADOA 1936).

a) *Rôle de la taxonomie — Cas de Discoglossus pictus.*

Dans nos recherches (GALLIEN 1950 c) plusieurs séries de têtards ont été traités par des solutions huileuses (injections) ou hydro-alcooliques (bains) de benzoate d'œstradiol. Les concentrations ont été de 50 γ /1 litre, 125 γ /1 litre, 500 γ /1 litre, 2.000 γ /1 litre (solutions hydroalcooliques) et sensiblement 70 γ par têtard (solutions huileuses). Nous noterons que cette gamme couvre et dépasse très largement les concentrations éprouvées par les *Ranidae* dont il sera ultérieurement question. Au total, pour 172 animaux étudiés, il y avait 101 femelles et 71 animaux intersexués à tendance femelle plus ou moins accentuée. La proportion sexuelle des témoins était 58 ♀♀: 52 ♂♂.

On peut donc conclure que chez *Discoglossus pictus*, l'action du benzoate d'œstradiol sur la gonade est purement féminisante, mais limitée. Les femelles génétiques évoluent normalement en femelles, les mâles génétiques deviennent des intersexués à tendance femelle variable. Le degré d'intersexualité ne paraît pas lié à une concentration particulière de l'hormone femelle. Ceci signifie que dans les limites très larges de concentrations employées, le benzoate d'œstradiol n'arrive pas à miner exactement l'action des hormones embryonnaires inductrices naturelles, comme nous l'avons vu pour les Urodèles et le Xenope. La nature de l'espèce éprouvée joue pour un même groupe zoologique un rôle important dans la réaction gynogène à l'hormone femelle, ce qui traduit l'importance du facteur taxonomique.

b) *Rôle des concentrations.**Urodèles.*

Nous avons pu mettre en évidence (GALLIEN 1954) ce rôle avec une certaine précision chez le Pleurodèle. Ainsi qu'il a été dit, la concentration en hormone femelle (benzoate d'œstradiol) qui se montre pleinement féminisante est de 600 γ /1 litre d'eau. En utilisant des concentrations décroissantes: 100 γ /1 litre; 50 γ /1 litre; 50 γ /1 litre, 5 γ /1 litre, nous avons constaté que l'hormone avait toujours un effet purement gynogène, mais jusqu'à un seuil d'action seulement, seuil qui se situe un peu au-dessous de 50 γ /1 litre. En effet, à cette concentration, on voit apparaître de l'inter-

sexualité (fig. 2 E). Pour la valeur de 5 γ /1 litre on observe des mâles typiques (15 ♀♀: 9 ♂♂), l'action gynogène est alors sans effet notable sur la différenciation de la gonade.

Ranidae.

Utilisé à doses faibles sur une race différenciée de *Rana temporaria* (souche pyrénéenne de PRATLONG), le benzoate d'œstradiol administré en solutions huileuses sur la base de 32 γ par têtard est faiblement féminisant: alors que 28 témoins donnaient 13 ♂♂ et 15 ♀♀, le lot des 32 animaux traités et étudiés à la métamorphose révélait: 18 ♀♀: 12 ♂♂ (GALLIEN 1941).

Sur une race indifférenciée où normalement tous les individus passent par un stade femelle, nous avons constaté (GALLIEN 1941) qu'avec des doses de 20 γ à 80 γ (injections huileuses), les têtards possédaient tous des ovaires à la métamorphose. Cette expérience, si elle est moins démonstrative que la précédente, montre que pour les concentrations utilisées, l'action possible de l'œstradiol est encore gynogène (fig. 1 B).

Chez *Rana clamitans*, MINTZ, FOOTE et WITSCHI (1945) et chez *Rana pipiens* FOOTE (1938) ont retrouvé cette faible action gynogène. Enfin, sur *Rana catesbiana*, mais en association avec un traitement hypophysaire (PUCKETT 1939-1940) a obtenu également une féminisation marquée.

Si nous laissons de côté cette dernière observation, pour laquelle le traitement hypophysaire introduit un nouveau facteur, nous pouvons dire qu'aux doses faibles, l'hormone femelle est légèrement féminisante chez les *Ranidae*, réaction qui tranche avec l'extrême sensibilité à l'action androgène de la testostérone pour les mêmes animaux.

c) *Instabilité de la féminisation par le benzoate d'œstradiol chez Rana temporaria.*

Les conclusions précédentes sont renforcées par la démonstration que chez *Rana temporaria*, un traitement par le benzoate d'œstradiol n'empêche pas finalement la manifestation du sexe génétique mâle (GALLIEN 1944).

Si dans une race indifférenciée de *Rana temporaria*, on administre aux têtards pendant la vie larvaire la valeur de 20 γ à 80 γ de benzoate d'œstradiol par têtard, et si on arrête le traitement

à la métamorphose, époque à laquelle, nous l'avons vu, tous les animaux ont des ovaires, puis si on élève ensuite les jeunes grenouilles, on constate qu'en dépit de ce traitement féminisant initial, les mâles génétiques développent des testicules. Au-delà du 100^e jour de vie on trouve par exemple 96 ♀♀: 78 ♂♂.

Si dans la même race, le traitement féminisant est prolongé après la métamorphose (100 γ à 250 γ par têtard après ce stade),

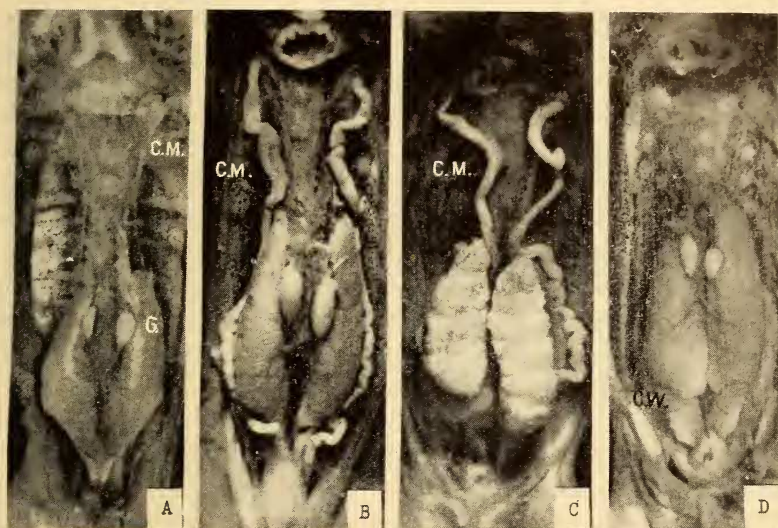


FIG. 4.

Gonades et tractus génital de *Rana temporaria*, âgées de 6 mois.

- A. Mâle témoin — B. Mâle génétique ayant reçu du benzoate d'œstradiol après la métamorphose: hypertrophie des canaux de Muller, la gonade est un testicule — C. Femelle génétique ayant reçu du benzoate d'œstradiol après la métamorphose: hypertrophie des canaux de Muller, la gonade est un ovaire — D. Animal ayant reçu du propionate de testostérone: développement d'une vésicule séminale (C.W.); disparition des canaux de Müller, la gonade est un testicule — C.M. Canal de Müller — C.W. Canal de Wolff — G. Gonade.

on constate que les mâles génétiques acquièrent encore des testicules. Au-delà du 100^e jour on dénombre 56 ♀♀: 50 ♂♂. Cependant l'hormone femelle traduit son activité en provoquant une hypertrophie massive des canaux de Müller (fig. 4 A, B, C).

Par conséquent chez les *R. temporaria* génétiquement mâles, soumises à un traitement féminisant, l'évolution normale du sexe

génétique mâle rappelle ce qui est connu chez le poulet où des embryons mâles initialement féminisés, deviennent mâles après l'éclosion, même si les injections d'hormone femelle sont entretenues. Ce fait souligne la dualité des facteurs (génétiques et embryologiques) intervenant dans l'organogénèse sexuelle.

4) *Les réactions de type paradoxal.*

Les faits que nous venons de rapporter sont relativement simples et leur interprétation semblerait facile, au moins à priori, si des résultats qualifiés de paradoxaux n'étaient venus compliquer lourdement le tableau des réactions des Amphibiens aux hormones sexuelles.

Les actions de type paradoxal obtenues chez les Amphibiens sont de type assez divers. Il n'est pas sûr que les mécanismes en cause soient identiques, d'autant que l'effet paradoxal n'est pas propre aux seuls Amphibiens. Dans ces conditions, il est bon d'exposer chaque cas d'espèce. Il restera à déterminer si entre les divers cas bien étudiés il existe un lien commun.

a) *Action amphisexuelle et effet paradoxal de l'hormone femelle chez les Ranidae.*

Ce phénomène décrit en 1936 par PADOA fut le premier effet paradoxal observé et c'est à son sujet que l'auteur italien proposa le terme qui pour des raisons pratiques d'expression s'est trouvé confirmé par l'usage.

Eprouvant sur des têtards d'une race différenciée de *Rana esculenta*, l'effet d'une solution aqueuse d'œstrone (cristallovar IBI, glanduboline Richter, folliculine Byla), PADOA (1936-1938) observa un effet androgène total: tous les animaux avaient des testicules.

Dans ces expériences initiales, on pouvait semble-t-il mettre en cause la pureté des hormones utilisées. L'avenir devait lever ce doute et montrer que l'hormone femelle a réellement une action amphisexuelle et que le sens de son action est lié aux doses employées.

Deux groupes d'expériences en ont apporté la démonstration. Une ponte de *Rana temporaria* est divisée en deux lots (GALLIEN 1940-1941). Le premier est traité par injection d'œstra-

diol à doses faibles (20 γ à 80 γ), comme il a été exposé ci-dessus: tous les têtards autopsiés à la métamorphose sont femelles. L'autre lot est traité par une solution aqueuse de la même hormone, préparée par le même établissement (Roussel). La concentration initiale fut de 2.000 γ par litre et un nouvel apport équivalent fut réalisé pendant la vie larvaire. Sur 27 animaux on obtint 23 mâles et 4 intersexués. Parallèlement PADOA (1942) établissait de son côté, que chez *Rana esculenta* c'est bien la concentration de l'hormone femelle qui contrôle le sens de son action morphogène. Aux concentrations de 60 γ /1 litre, on obtient 100% de femelles (action gynogène $\sigma \rightarrow \varphi$). Cette concentration correspond sensiblement à celle des injections en solution huileuse chez *Rana temporaria*. Aux concentrations de 120 γ /1 litre, PADOA obtint des intersexués. Enfin, aux concentrations de 250 γ à 1000 γ /1 litre tous les animaux étaient des mâles.

Ces deux résultats se recoupent et établissent qu'une hormone femelle type, le benzoate d'œstradiol, manifeste une action amphisexuelle; elle se montre bivalente, l'action gynogène ou androgène est fonction de la concentration du produit.

Ce résultat n'a pas été correctement expliqué actuellement. On peut exclure l'idée d'une impureté des hormones employées, étant donné l'origine multiple et les précautions prises. L'idée d'une altération, au cours de son action métabolique, du produit est facile à proposer. Elle est peu satisfaisante et à peu près indémonstrable. On a également mis en cause une série d'interactions endocriniennes: relais hypophysaire ou surrénalien par exemple. La suite des observations ne plaide pas en faveur d'une action hypophysaire et l'expérimentation basée sur la surrénale est difficile. Une autre explication possible est fondée sur une rupture d'équilibre dans les réactions du couple médulla-cortex de la gonade embryonnaire. C'est une hypothèse de travail en faveur de laquelle plaident les expériences poursuivies sur les Urodèles.

Cette hypothèse fait intervenir une compétition entre les territoires inducteurs de la différenciation sexuelle, dont les possibilités peuvent être modifiées par les doses extra-physiologiques utilisées. Cette voie qui actuellement nous paraît la plus fructueuse n'a pas encore été éprouvée chez les *Ranidæ*.

b) *Action paradoxale de l'hormone mâle chez les Urodèles. Féminisation des mâles génétiques.*

L'un des résultats les plus curieux obtenus avec les hormones sexuelles chez les Amphibiens a été l'observation d'une *f é m i - n i s a t i o n* des gonades consécutive à l'administration d' *h o r - m o n e* mâle chez les Urodèles. Les premiers faits ont été rapportés par FOOTE (1940-1941) chez les Ambystomes: *A. macula-*

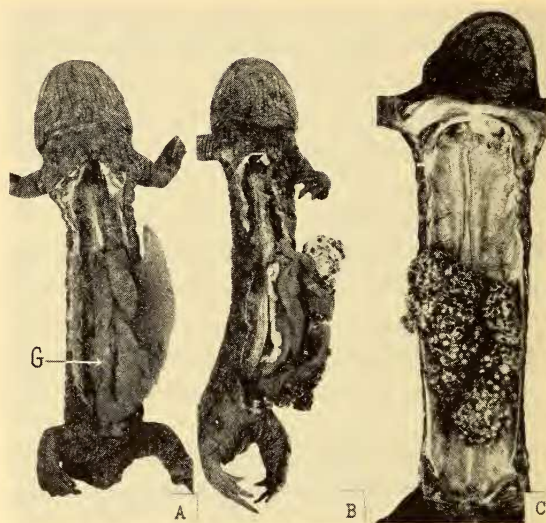


FIG. 5.

Evolution des gonades chez des Pleurodèles traités pendant la vie larvaire par le propionate de testostérone.

- A. Animal de 17 mois; la gonade droite (G.) est étroitement appliquée sur le corps jaune et reste encore très vestigiale (14 mois après cessation du traitement) — B. Animal de la même série, même traitement, même âge que le précédent; les ovaires sont plus avancés dans leur développement, mais la gonade droite est très en retard sur celle de gauche — C. Animal traité par l'hormone mâle; âge 2 ans; les ovaires ont atteint leur plein développement; pas d'oviducte.

tum, *A. tigrinum*, *A. opacum*. Cet auteur constata que les mâles génétiques traités par le propionate de testostérone pendant la vie larvaire manifestaient une certaine féminisation de leurs gonades. MINTZ (1947) reprenant l'expérience sur une souche spéciale de femelles génétiques de constitution WW (souche de Humphrey), n'observa pas d'action masculinisante de l'hormone mâle sur ces animaux qui développèrent des ovaires.

BURNS (1939) avait rapporté cependant une action masculinisante de l'hormone mâle chez *A. punctatum*. Le traitement avait commencé tardivement (60^e jour) et fut poursuivi pendant 45 jours jusqu'à la métamorphose. L'hormone fut injectée en solution huileuse (250 γ en 45 jours). On observait de l'intersexualité chez les femelles génétiques, les mâles génétiques ne paraissaient pas affectés. Nous avons vu que FOOTE ne retrouva pas les résultats de BURNS chez les espèces qu'il étudia. J'ai alors repris (GALLIEN 1950 *b*) la question à partir de 1948 sur un Triton, *Pleurodeles Waltlii*, en utilisant des solutions hydroalcooliques de propionate de testostérone. Le traitement commencé d'une manière très précoce (10^e et 16^e jour) et, pour une série, le 40^e jour, fut poursuivi pendant toute la vie larvaire jusqu'à la métamorphose. La concentration était de 600 γ /1 litre. Sur 132 animaux, 90 purent être suivis et étudiés (fig. 5).

A la métamorphose, les gonades sont profondément inhibées. Dans les cas les plus favorables, on observe seulement un cordon blanchâtre, très mince, dont le sexe est indiscernable. Parfois, on a l'impression d'une destruction totale de la glande. L'inhibition de la gonade dure longtemps: à 10 mois, dans plusieurs cas, les glandes, ou l'une des glandes, sont toujours vestigiales. Plus tard, à partir de 11 mois (et exceptionnellement à 7 mois), l'examen montre que les gonades évoluent dans le sens femelle. A 10 mois, les ovaires bien que parfaitement typiques, sont encore nettement retardés par rapport aux témoins. Enfin, à 2 ans, les animaux ont des ovaires normaux. Au total sur 66 animaux étudiés entre le 7^e et le 24^e mois, j'ai obtenu 63 ♀♀, 1 ♂, et 2 ♂♂. Ces trois derniers animaux appartenaient à la série où le début du traitement avait été tardif. L'étude des témoins donna 39 ♀♀ et 43 ♂♂. Ainsi le propionate de testostérone inhibe d'abord profondément le développement de la gonade, puis lorsque le traitement a cessé, celle-ci évolue en un ovaire typique pour la quasi-totalité des animaux, de sorte que tous les mâles génétiques (à l'exception des deux individus intersexués), sont finalement inversés en femelles. L'inversion se révèle totale, permanente, et par conséquent beaucoup plus poussée encore que dans les expériences de FOOTE. On assiste alors à ce résultat de type paradoxal, d'animaux mâles ou femelles génétiques qui, ayant été traités par l'hormone mâle, deviennent des femelles. Celles-ci n'avaient pas

de callosités et leur canal de Muller, à l'exception d'un vestige ostial, était absent.

En premier lieu il a été démontré chez *Pleurodeles Waltlii* (GALLIEN 1954) que la féminisation n'est pas liée à une concentration de l'hormone mâle. Si chez ce triton, on opère avec des concentrations respectives de 600 γ /1 litre, 100 γ /1 litre, 50 γ /1 litre, 5 γ /1 litre, on observe que la réaction est toujours gynogène jusqu'à la dose de 5 γ où mâles et femelles apparaissent en nombre sensiblement égal. Pour 100 γ et 50 γ , il apparaît des intersexués de caractère variable et qui s'interprètent comme des mâles génétiques incomplètement inversés. Il y a donc un seuil en deçà duquel l'hormone mâle est inefficace, mais au-delà, elle aboutit toujours à une féminisation.

L'examen attentif des coupes montre que la féminisation est corrélative d'une profonde inhibition du mésonéphros. C'est là le point le plus intéressant. Tout se passe comme si l'hormone mâle exerçait une puissante action inhibitrice sur la néphrogénèse. Ceci entraîne une agénésie partielle, mais étendue du mésonéphros, en même temps que du territoire médullaire de la gonade embryonnaire. La médulla étant détruite, il reste le second inducteur sexuel, le cortex. Celui-ci est fortement inhibé également, mais pas totalement et il reste toujours des gonocytes en place. C'est ce vestige cortical qui après cessation du traitement subit un très lent réveil et édifie finalement un ovaire.

On remarquera que la féminisation consécutive à un traitement androgène est réalisée par une toute autre voie que celle résultant d'un traitement directement gynogène par le benzoate d'œstradiol.

BRUNER (1952) a également démontré chez *Ambystoma* que des doses décroissantes jusqu'à devenir très faibles donnaient toujours une réaction gynogène, ce qui correspond à nos propres observations.

L'hypothèse d'un relai hypophysaire qui avait été naguère avancée¹ pour expliquer l'effet paradoxal de l'hormone mâle chez les Urodèles a été infirmée par l'expérience (MINTZ et GALLIEN 1951): des larves de Pleurodèles normales et hypophysectomisées sont également féminisées après traitement par le propionate de testostérone.

¹ K. PONSE: Colloque international sur la différenciation sexuelle chez les Vertébrés. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* 39: 387. 1950. Discussion suivant mon rapport, p. 178.

c) *Effet paradoxal partiel de l'hormone mâle chez Xenopus et Discoglossus.*

Chez un Anoure inférieur, *Xenopus laevis* (Fam. *Pipidae*) nous avons avec le propionate de testostérone administré à la dose de 600 γ /1 litre d'eau pendant la vie larvaire obtenu des résultats qui à l'ampleur près sont du même ordre que chez les Urodèles (GALLIEN inédit): inhibition profonde de la gonade à la méta-

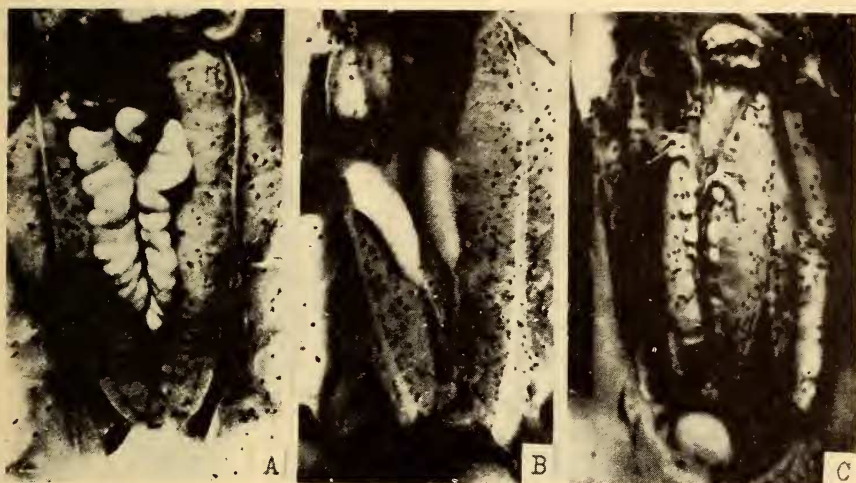


FIG. 6.

Gonades de *Xenopus* à la métamorphose.

A. Femelle témoin — B. Mâle témoin — C. Animal traité par le propionate de testostérone: inhibition des gonades.

morphose, représentée par de petits lobules, puis anomalies structurales des ovaires des femelles génétiques, intersexualité des mâles génétiques et pour certains de ceux-ci retour total de la gonade au type testiculaire, mais avec des anomalies marquées (testicules plurilobés). Là, la féminisation n'est pas totale, mais une incontestable tendance à l'intersexualité se révèle (fig. 3 B, fig. 6 et 7).

Enfin, chez un Anoure inférieur voisin, *Discoglossus pictus* (Fam. *Discoglossidae*) nous avons constaté (GALLIEN 1950 c) qu'aux très fortes concentrations de 2.000 γ /1 litre d'eau, l'hormone mâle entraîne sporadiquement le développement d'auxocytes au sein du testicule. Les images histologiques sont très voisines de

celles qu'on observe chez les *Xenopes* intersexués obtenus dans les mêmes conditions (fig. 7).

WITSCHI et ALLISON (1950), à la suite de leurs observations sur la réaction d'*Alytes* et *Xenopus* à l'hormone mâle ont déjà rapproché cette réaction du Discoglosse à l'hormone mâle. Ce rapprochement nous semble intéressant et doit être généralisé aux Urodèles éprouvés. Chez ceux-ci la féminisation est consécutive à une agénésie médullaire laissant le seul cortex capable d'évoluer.

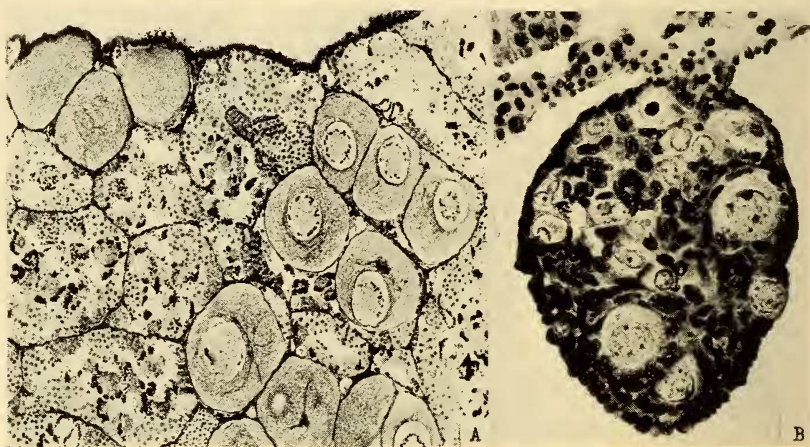


FIG. 7.

A. Ovotestis chez un *Xenopus* adulte qui a été traité pendant la vie larvaire par le propionate de testostérone — B. Gonade intersexuée d'un *Discoglosse*, observée à la métamorphose après traitement larvaire par le propionate de testostérone.

Il est bon de noter ces réactions qualitativement voisines des Anoures inférieurs et des Urodèles. Ces rapprochements introduisent un élément d'unité et de compréhension, en liant les observations qui ont paru longtemps disparates. Ce lien ressort encore mieux si l'on retient le même type réactionnel des Urodèles et du *Xenopus* à l'hormone femelle (féminisation totale).

Au total on est amené à distinguer deux types réactionnels chez les Amphibiens à l'hormone mâle: d'une part le groupe des Anoures supérieurs (*Ranidae*), qui sont masculinisés directement et à des doses infinitésimales par le propionate de testostérone, d'autre part le groupe des Anoures inférieurs (*Discoglossidae*,

Pipidae) et des Urodèles chez lesquels la même hormone entraîne par une réaction secondaire, bien démontrée chez *Pleurodeles* l'effet paradoxal d'une féminisation.

II. RÉACTION DES CARACTÈRES SEXUELS SOMATIQUES AUX HORMONES MÂLE ET FEMELLE.

Pour la clarté de l'exposé, nous avons laissé de côté jusqu'ici la réaction des caractères sexuels somatiques aux hormones mâle et femelle. Il est nécessaire de reprendre ce point que nous limitons aux Anoures.

Nous avons à considérer:

- le canal de Wolff qui s'édifie très tôt, dès le stade du bourgeon caudal, et qui par la suite est utilisé pour le passage de l'urine et du sperme chez le mâle, de l'urine seulement chez la femelle. Dans les expériences réalisées, le canal de Wolff est organisé bien avant tout traitement hormonal.
- le canal de Müller ou oviducte, utilisé pour le transport des œufs. Il s'édifie après la métamorphose chez *Rana* et *Discoglossus*, avant celle-ci chez les Urodèles et notamment le *Pleurodèle*.
- la callosité présente chez *Rana*, *Discoglossus*, *Xenopus* et *Pleurodeles*.

On peut résumer comme suit les principaux résultats. Chez *Rana temporaria* où l'étude a été la plus poussée (GALLIEN 1944), on constate que le canal de Wolff et de Müller s'édifient en l'absence comme en présence d'hormone mâle et femelle: l'organogénèse initiale est an hormonale.

Plus tard, à partir du 100^e jour, le benzoate d'œstradiol entraîne une hypertrophie massive du canal de Müller (fig. 4). L'action est polarisée et décroît dans le sens cranio-caudal. Cette action s'effectue quel que soit le devenir de la gonade. Nous avons vu que celle-ci devient mâle chez les mâles génétiques. Lorsque l'hormone femelle est administrée après la métamorphose, elle provoque une hypertrophie de la paroi du canal de Wolff, surtout dans la région postérieure du mésonéphros.

L'hormone mâle provoque l'hypertrophie du canal de Wolff et même le développement d'une vésicule séminale (fig. 4 D). On

obtient également le développement d'une micro-callosité, mais seulement après le 100^e jour de la vie. Jusque-là le territoire ne présente aucune réactivité. La callosité chez *R. temporaria* apparaît normalement au moment de la puberté, dans le courant de la troisième année de vie.

L'hormone mâle (propionate de testostérone), administrée après la métamorphose, entraîne l'involution totale du canal de Müller. Dans un traitement combiné, féminisant puis masculinisant, on peut obtenir un canal de Müller dont la région ostiale est encore hypertrophiée cependant que la partie caudale est inhibée.

Chez *Discoglossus pictus*, l'étude des actions hormonales sur le tractus a été étudiée seulement jusqu'à la métamorphose. Le canal de Müller n'étant pas différencié à cette époque, seule l'action des androgènes doit être considérée, les œstrogènes n'altérant aucune des structures du tractus édifiées à ce stade. L'hormone mâle provoque seulement une légère hypertrophie wolffienne, mais en revanche provoque dès la métamorphose la formation d'une callosité. La comparaison de *Discoglossus* et de *Rana* montre que la callosité réagit plus précocement chez *Discoglossus*. Nous avons déjà noté la différence de réaction des gonades. Ces faits mettent en évidence non seulement le rôle taxonomique déjà signalé, mais encore la différence chronologique de sensibilité du territoire callosité au cours de l'ontogénèse, suivant les espèces.

Xenopus développe aussi, précocement une callosité sous l'action des androgènes, alors même qu'un ovaire peut se différencier ¹.

III. ANALYSE GÉNÉTIQUE DE LA DESCENDANCE D'AMPHIBIENS (*Pleurodeles*), A PHÉNOTYPE SEXUEL INVERSÉ.

Il a été établi (GALLIEN 1950 a) que les larves du Triton *Pleurodeles Waltlii* Michah., peuvent être totalement féminisés à la suite d'un traitement par des solutions hydro-alcooliques de benzoate d'œstradiol. Le résultat pouvant être acquis dans 100% des cas

¹ Une revue complète des travaux effectués chez les Amphibiens implique l'analyse des études poursuivies en utilisant divers autres stéroïdes (éthynyl-testostérone, progestérone, désoxycorticostérone), ainsi que celle des corrélations du système endocrinien au cours de l'action des hormones sexuelles. Ces points fort intéressants, ont fait l'objet d'études moins poussées. Le cadre de cet article ne me permet pas de les présenter.

et la *sex-ratio* des témoins étant normale (50% ♂♂: 50% ♀♀), ce fait signifie que des mâles génétiques sont devenus des femelles physiologiques.

En croisant ces femelles physiologiques avec un mâle normal et en étudiant le sexe de la descendance, il devenait dès lors possible d'établir la nature du sexe homo- ou hétérogamétique chez le Pleurodèle. Un premier résultat (GALLIEN 1951) avait permis de conclure incontestablement, que c'est le sexe mâle qui est homogamétique chez cet Urodèle. Depuis nous avons pu étendre largement ces résultats préliminaires (GALLIEN 1954).

Au total à partir de divers élevages où un traitement gynogène ménagé fut appliqué, il a été obtenu 22 femelles, qui, après accouplement et ponte ont donné une descendance dont le sexe a pu être étudié.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

<i>Traitement des larves par le benzoate d'oestradiol</i>		
Nombre de femelles obtenues après traitement et qui ont été physiologiquement fonctionnelles (œufs fécondés)		22
Nombre de femelles ayant fourni une descendance unisexuée . .		6
Nombre de femelles ayant fourni une descendance bisexuée . .		16
<i>Sex-ratio</i>	♀ ♀	♂ ♂
<i>Sex-ratio</i> dans la descendance des six femelles à progéniture unisexuée	—	—
♀ 1 (Une ponte)	0	35
♀ 2 (Trois pontes)	0	403
♀ 3 (Une ponte)	0	40
♀ 4 (Deux pontes)	0	150
♀ 5 (Deux pontes)	0	220
♀ 6 (Deux pontes)	0	92
Total pour les six femelles . .	0	940
<i>Sex-ratio</i> dans la descendance des 16 femelles à progéniture bisexuée (prélèvements partiels effectués au hasard)	310	344

Si l'on compare la descendance unisexuée des 6 femelles qui au total, ont fourni 940 mâles et aucune femelle, à la descendance des 16 femelles à descendance bisexuée: 310 ♀♀: 344 ♂♂, on est conduit à conclure que ces dernières étaient des femelles génétiques qui sont devenues physiologiquement fonctionnelles. Lors d'un croisement avec un mâle normal, elles réalisent la combinaison génétique suivante:

$$\text{♀ (ZW)} \rightarrow \text{♀ (ZW)} \times \text{♂ (ZZ)} = 50\% \text{ ZW (♀♀)}: 50\% \text{ ZZ (♂♂)}.$$

Quant aux 6 femelles à descendance unisexuée, leur croisement avec un mâle normal doit s'écrire:

$$\text{♂ (ZZ) inversion} \rightarrow \text{♀ (ZZ)} \times \text{♂ (ZZ)} = 100\% \text{ ZZ (♂♂).}$$

physiologique

Elles représentent des mâles génétiques devenus des femelles physiologiques et qui dès lors ne peuvent plus donner naissance qu'à des fils.

Le fait que ces femelles soient en moindre proportion que les femelles à descendance bisexuée est lié aux conditions ménagées dans lesquelles on doit opérer pour obtenir des animaux inversés et cependant fonctionnels (présence d'oviductes entiers). Il est en effet nécessaire de se tenir au voisinage des seuils d'activité de l'hormone. Il arrive, dans ces conditions que, chez certains mâles génétiques, le virage soit incomplet (intersexués) et donne des individus plus ou moins féminisés mais inaptes à la reproduction. La *sex-ratio* des animaux fonctionnels est alors faussée.

L'ensemble des résultats présentés, en même temps qu'il permet d'établir le caractère homogamétique du sexe mâle chez le Pleurodèle, confirme les conclusions auxquelles, grâce à un croisement inverse réalisé selon d'autres moyens, HUMPHREY (1945) était arrivé pour l'*Axolotl*. Nos précédentes conclusions, par l'extension des résultats numériques, se trouvent généralisés: il est possible, par l'action d'une hormone sexuelle synthétique de réaliser, sans difficulté majeure, l'inversion totale, permanente et physiologiquement fonctionnelle d'un Vertébré tétrapode.

CONCLUSIONS

Si l'on considère l'ensemble des résultats qu'apportent les recherches effectuées sur les Amphibiens, on peut tirer quelques conclusions générales.

Il convient d'abord de distinguer deux groupes d'espèces et de résultats.

1. Les Anoures supérieurs avec les *Ranidae* d'Europe et d'Amérique. Les réactions sont les suivantes:

- a) masculinisation totale et stable par l'hormone mâle et extrême sensibilité à cette hormone;
- b) action gynogène limitée et pour de faibles doses par les hormones femelles (œstradiol, œstrone);
- c) labilité de l'action gynogène: les mâles génétiques deviennent nécessairement des mâles, même si le traitement gynogène est poursuivi. Ceci met en évidence la dualité des facteurs génétiques et endocriniens dans la différenciation sexuelle;
- d) action paradoxale des hormones femelles aux doses relativement élevées ou élevées: masculinisation; le déterminisme en est mal connu.

2. Les Urodèles (*Ambystoma*, *Pleurodeles*) et les Anoures inférieurs (*Xenopus*, *Discoglossus*). Pour le type réactionnel le plus achevé (*Pleurodeles*) on observe:

- a) une féminisation totale et stable après traitement par les hormones femelles;
- b) une action paradoxale des hormones mâles: féminisation; celle-ci est réalisée par une action secondaire, l'action primaire étant une inhibition généralisée se traduisant notamment sur la néphrogénèse et la medulla. Le *Xenope* a une réaction de même type, mais moins intense. Le *Discoglosse* est encore moins réactionnel. C'est l'espèce qui présente les réactions les plus faibles aux hormones sexuelles synthétiques.

Ces résultats soulignent:

- le rôle de la position taxonomique des espèces dans leurs réactions aux hormones sexuelles;
- le fait que ces hormones sexuelles sont loin de provoquer une réaction uniforme. Il est frappant notamment que l'hormone mâle ne puisse jamais masculiniser une gonade d'Urodèle, ce que réalise aisément une gonade embryonnaire greffée (HUMPHREY 1945).

Les hormones sexuelles de synthèse, qui contrôlent l'état des caractères sexuels secondaires de l'adulte sont dans bien des cas capables de mimer de très près l'action des hormones embryonnaires ou des inducteurs de la différenciation sexuelle. Il serait présomptueux cependant d'affirmer l'identité des deux groupes d'hormones. En fait, le problème peut difficilement être posé sous cette forme. Comment affirmer l'identité chimique de deux groupes de substances dès lors que connaissant bien la constitution et la structure chimique de l'une, on ignore tout à cet égard de l'autre.

Ce que l'on peut penser semble-t-il, c'est qu'il existe probablement une parenté entre les deux types d'hormones, parenté que suggère une fréquente identité d'action. Mais les actions sont sûrement modulées par la nature des espèces éprouvées, parfois par les concentrations mises en œuvre. Enfin ces actions s'exercent sur les activités morphogénétiques des territoires intervenant au cours de la gonadogénèse (medulla, cortex). Les actions primaires peuvent être altérées, le résultat final est obtenu alors par une voie indirecte, d'où émerge l'effet paradoxal.

On dépasserait à mon sens les données expérimentales en allant au-delà de ces conclusions et le problème ne peut être posé aussi simplement qu'on avait pu le penser en 1935.

Le second groupe de résultats, d'ordre génétique découlant de l'étude de la descendance d'animaux à phénotype sexuel inversé est en revanche décisif et éclatant. Il permet de vérifier le caractère hétérogamétique de l'un des sexes, l'autre étant homogamétique. Ces conclusions s'inscrivent comme une des preuves majeures de la théorie chromosomique de l'hérédité. En ce sens, le cycle des problèmes posés en 1935 est terminé au moins pour l'essentiel.

Mais comme il arrive fréquemment pour les questions scientifiques, on pose d'autres problèmes, dans le temps même où l'on fait avancer ceux qui étaient en cause au départ des recherches. Le

problème de l'effet paradoxal est de ceux-là. Il nous amène à aborder la question de la valeur prospective des champs morphogénétiques, de leur interaction et par là se trouve de nouveau ouverte une autre voie à l'expérimentation.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKART, R. J. et S. LEAVY. 1939. *Experimental reversal of sex in Salamanders by the injection of oestrone*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 42: 720.
- BRUNER, J. A. 1952. *Further quantitative studies on the effects of androgens on sex determination in Ambystoma*. Anat. Rec. 113: 564.
- BURNS, R. K. 1925. *The sex of parabiatic twins in Amphibia*. J. Exp. Zool. 42: 31.
- 1938. *The effects of cristalline sex-hormones on sex differentiation in Amblystoma* — I. *Estrone*. Anat. Rec. 71: 447.
- 1939. *The effects of cristalline sex-hormones on sex differentiation in Amblystoma* — II. *Testosterone propionate*. Anat. Rec. 73: 73.
- DANTCHAKOFF, V. 1936. *Réalisation du sexe à volonté par induction hormonale*. I. *Inversion du sexe dans un embryon génétiquement mâle*. Bull. Biol. France et Belgique. 70: 241.
- FOOTE, C. L. 1938. *Influence of sex-hormones on sex differentiation in Amphibia (Rana Pipiens)*. Anat. Rec. 72 suppl.: 120.
- 1940. *Influence of sex-hormones on development and differentiation of gonads in Amblystoma*. Anat. Rec. 76 suppl.: 88.
- 1941. *Modification of sex-development in the marbled Salamanders by administration of synthetic sex-hormones*. J. Exp. Zool. 85: 291.
- GALLIEN, L. 1937. *Action masculinisante du propionate de testostérone dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria*. C. R. Acad. Sc. 205: 375.
- 1938. *Action des hormones sexuelles dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria*. Bull. Biol. France et Belgique. 72: 269.
- 1940. *Sur l'action amphisexuelle de la dihydrofolliculine dans la différenciation du sexe chez les Batraciens*. C. R. Acad. Sc. 211: 665.
- 1941. *Recherches expérimentales sur l'action amphisexuelle de l'hormone femelle (œstradiol) dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria*. L. Bull. Biol. France et Belgique. 75: 369.

- 1944. *Recherches expérimentales sur l'organogénèse sexuelle chez les Batraciens Anoures*. Bull. Biol. France et Belgique. 78: 257.
- 1950a. *Inversion du sexe (féminisation) chez l'Urodèle Pleurodeles Waltlii Michah., traité par le benzoate d'œstradiol*. C. R. Acad. Sc. 231: 919.
- 1950b. *Inversion du sexe et effet paradoxal (féminisation) chez l'Urodèle Pleurodeles Waltlii Michah., traité par le propionate de testostérone*. C. R. Acad. Sc. 231: 1092.
- 1950c. *Etude de quelques facteurs intervenant dans l'action des hormones sexuelles au cours de la différenciation du sexe chez les Amphibiens Anoures*. Bull. Biol. France et Belgique. 84: 341.
- 1951. *Sur la descendance unisexuée d'une femelle de Pleurodeles Waltlii Michah., ayant subi, pendant sa phase larvaire l'action gynogène du benzoate d'œstradiol*. C. R. Acad. Sc. 233: 828.
- 1953. *Inversion totale du sexe chez Xenopus laevis Daud. à la suite d'un traitement gynogène par le benzoate d'œstradiol, administré pendant la vie larvaire*. C. R. Acad. Sc. 237: 1565.
- 1954. *Inversion expérimentale du sexe sous l'action des hormones sexuelles chez le Triton, Pleurodeles Waltlii Michah. Analyse des conséquences génétiques*. Bull. Biol. France et Belgique. 88: 1.
- HANAOKA, L. 1939. *Influence of follicular hormone upon sex differentiation in Hynobius retardatus*. Proc. Imp. Acad. Tokyo. 15: 265.
- 1941a. *The effect of follicular hormone upon sex differentiation in Hynobius retardatus*. J. Fac. Sc. Hokkaido Imp. Univ. sér. VI, 7: 399.
- 1941b. *The effect of testosterone propionate upon sex differentiation in Hynobius retardatus*. J. Fac. Sc. Hokkaido Imp. Univ. sér. VI, 7: 413.
- HUMPHREY, R. R. 1945. *Sex determination in ambystomid salamanders: a study of the progeny of females experimentally converted into males*. Am. J. Anat. 76: 33.
- LILLIE, F. R. 1916. *The theory of the free-martin*. Science 43: 611.
- 1917. *The free-martin; a study of the action of sex-hormones in the foetal life of cattle*. J. Exp. Zool. 23: 371.
- MINTZ, B. 1947. *Effects of testosterone propionate on sex development in female Amblystoma larvae*. Phys. Zool. 20: 355.
- 1948. *Testostérone propionate minimum for induction of male development in Anurans: comparative data from other Vertebrates*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 69: 358.

- Ch. L. FOOTE et E. WITSCHI. 1945. *Quantitative studies on response of sex characters of differentiated Rana clamitans larvae to injected androgens and estrogens*. Endoc. 37: 286.
- et L. GALLIEN. 1951. *Etude comparative de l'action paradoxale (féminisation) du propionate de testostérone sur Pleurodeles Waltlii Michah. normal et hypophysectomisé*. C. R. Soc. Biol. 145: 1793.
- et E. WITSCHI. 1946. *Determination of the threshold dose of testosterone propionate inducing testicular development in genetically female anurans*. Anat. Rec. 96: 30.
- PADOA, E. 1936. *Effetto paradossale (mascolinizzazione) sulla differenziazione sessuale di girini di Rana esculenta trattati con ormone follicolare*. Monit. Zool. Ital. 47: 285.
- 1938. *La differenziazione del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali. Ricerche con follicolina in Rana esculenta*. Arch. Ital. Anat. Embr. 40: 122.
- 1939. *Femminizzazione di girini di Rana esculenta mediante la somministrazione di diidrofollicolina*. Monit. Zool. ital. 50: 291.
- 1942. *Il differenziamento del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali e corticosurrenali. Ricerche con diidrofollicolina, progesterone e acetato di deossicorticosterone in Rana esculenta*. Public. della Stazione Zool. Napoli. 19: 185.
- 1947. *Differente sensibilità al testosterone dei genotipi maschili e femminili di Rana dalmatina Bp*. Arch. Zool. Ital. 32: 1.
- PONSE, K. 1927. *L'évolution de l'organe de Bidder et la sexualité chez le Crapaud*. Rev. Suisse Zool. 34: 217.
- PUCKETT, W. O. 1939. *Some reactions of the gonads of Rana catesbiana tadpole to injections of mammalian hormonal substances*. J. exp. Zool. 81: 43.
- 1940. *Some effects of crystalline sex-hormones on the differentiation of the gonads of an undifferentiated race of Rana catesbiana*. J. exp. Zool. 84: 39.
- VANNINI, E. 1941. *Rapida azione mascolinizzante del testosterone sulle gonadi di girini di Rana agilis in metamorfosi*. Reale Acad. Ital. 8, Ser. 7: 1.
- WILLIER, H. B., T. F. GALLACHER et F. C. KOCH. 1937. *The modification of sex development in the chick embryo by male and female sex-hormones*. Physiol. Zool. 10: 101.
- WITSCHI, E. et J. ALLISON. 1950. *Responses of Xenopus and Alytes to the administration of some steroid hormones*. Anat. Rec. abst. 108: 589.
- et E. N. CROWN. 1937. *Hormones and sex determination in Fishes and in Frogs*. Anat. Rec. 70 suppl.: 121.

- WOLFF, Et. et AL. GINGLINGER. 1935. *Sur la transformation des poulets mâles en intersexués par injection d'hormone femelle (folliculine) aux embryons*. Arch. Anat. Hist. Embr. 20: 219.
-

Nº 12. **Peter Bopp**, Basel. — Zur Topographie der Murmeltierterritorien. Mit 9 Textabbildungen.

Die vorliegende Untersuchung eines oberflächlichen Territoriums bei Alpenmurmeltieren (*Marmota marmota* L.) stammt aus dem Gebiete des glarnerischen Freibergs Kärfp (ca. 1780 m ü.M.; Juli 1953), dem ältesten Naturschutz- und Jagdbanngebiet der Schweiz (seit 1548). Die dort seit Jahrhunderten von Murmeltieren besiedelten Territorien eignen sich zu topographischen Studien besonders gut.

Der B i o t o p ist eine hügelige, steil ansteigende, mässig feuchte Alpwiese mit reicher Vegetation und SE-Exposition, ca. 80 m oberhalb der Baumgrenze (Fichten); Felsblöcke und grössere Steine fehlen völlig (Abb. 6, 7, 8). Es konnten im untersuchten Territorium zur Zeit 2 Alttiere und 2 einjährige Junge beobachtet werden; die diesjährigen Jüngsten kamen um diese Zeit noch nicht an die Oberfläche.

Nach HEDIGER (1942) verstehe ich unter dem Begriff „T e r r i t o r i u m“ den engeren Wohnraum eines Individuums, einer Familie oder einer höheren sozialen Einheit, zunächst unbekümmert darum, ob dieser Wohnraum gegen Artgenossen und artfremde Wesen verteidigt wird oder nicht. Bei Murmeltieren findet zwar eine Verteidigung (akustische Territoriummarkierung mit Abwehrcharakter) gegen artfremde Tiere und den Menschen statt (BOPP 1952, 1954); es fehlt hingegen eine solche gegen artgleiche Tiere, die dieselbe Kolonie bewohnen. Das gesamte Nahrungsgebiet ist F r e i z o n e, die von allen Vertretern verschiedener Familien benützt wird; bisweilen kann man sogar gegenseitige „Besuche“ beobachten, ähnlich (wenn auch nicht in